

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Martina Milat**

**TETANUS U REPUBLICI HRVATSKOJ**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2014./2015.**

**Mentorica:  
prof. dr. sc. Rosanda Mulić**

**Split, srpanj 2015.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Martina Milat**

**TETANUS U REPUBLICI HRVATSKOJ**

**Diplomski rad**

**Akadska godina: 2014./2015.**

**Mentorica:  
prof. dr. sc. Rosanda Mulić**

**Split, srpanj 2015.**

## SADRŽAJ:

<b>1</b>	<b>UVOD .....</b>	<b>1</b>
1.1	POVIJESNI OSVRT .....	3
1.2	ETIOLOGIJA.....	3
1.3	PATOGENEZA .....	4
1.4	KLINIČKA SLIKA .....	5
1.4.1	<i>Lokalizirani tetanus.....</i>	<i>5</i>
1.4.2	<i>Cefalički tetanus.....</i>	<i>6</i>
1.4.3	<i>Generalizirani tetanus.....</i>	<i>6</i>
1.4.4	<i>Neonatalni tetanus.....</i>	<i>6</i>
1.5	DIJAGNOZA .....	7
1.6	DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA .....	7
1.7	LIJEČENJE .....	8
1.8	EPIDEMIOLOGIJA.....	8
1.9	PREVENCIJA.....	10
1.9.1	<i>Postekspozicijska profilaksa .....</i>	<i>10</i>
1.9.2	<i>Pasivna imunizacija .....</i>	<i>11</i>
1.9.3	<i>Aktivna imunizacija.....</i>	<i>11</i>
<b>2</b>	<b>CILJ ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>16</b>
2.1	POSTAVKE ISTRAŽIVANJA.....	17
<b>3</b>	<b>MATERIJALI I METODE .....</b>	<b>18</b>
<b>4</b>	<b>REZULTATI .....</b>	<b>20</b>
4.1	MORBIDITET, MORTALITET I LETALITET OD TETANUSA U RH.....	21
4.2	PODJELA OBOLJELIH OD TETANUSA PREMA DOBI I SPOLU .....	23
4.3	ZEMLJOPISNA RASPODJELA OBOLJELIH NA PODRUČJU RH .....	25
4.4	CIJEPNI OBUHVAT U REPUBLICI HRVATSKOJ .....	26
<b>5</b>	<b>RASPRAVA .....</b>	<b>28</b>
<b>6</b>	<b>ZAKLJUČAK.....</b>	<b>34</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURA .....</b>	<b>36</b>
<b>8</b>	<b>SAŽETAK.....</b>	<b>41</b>
<b>9</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>43</b>
<b>10</b>	<b>ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>45</b>

*Zahvaljujem se svojoj mentorici, prof. dr. sc. Rosandi Mulić, koja je nesebično i strpljivo prenosila na mene svoje znanje tijekom mog akademskog obrazovanja i koja me motivirala tijekom pisanja ovog diplomskog rada.*

*Posebno se zahvaljujem svojim prijateljima i dragim ljudima koji su bili uz mene u trenucima kad mi je bilo najpotrebnije.*

*Mojim roditeljima, baki i djedu, beskrajno hvala na bezuvjetnoj ljubavi, vječnoj podršci i razumijevanju.*

*Hvala vam, najdraži moji, bez vas ne bih uspjela dogurati do ovdje!*

## **1 UVOD**

Tetanus je životno ugrožavajuća bolest uzrokovana egzotoksinom bakterije *Clostridium tetani*, ubikvitarnog, anaerobnog i sporogenog gram-pozitivnog bacila koji se u visokim koncentracijama nalazi u tlu i životinjskim ekskretima (1-3). Spore tetanusa su rezistentne na sušenje, toplinu i primjenu uobičajenih antiseptika tako da mogu preživjeti mnogo godina u različitim uvjetima u okolišu (1,2,4,5). Rjeđe se spore nalaze kao dio crijevne flore životinja i ljudi (3,4). U organizam ulaze preko različitih vrsta rana, pa čak i onih površinskih gdje u anaerobnim uvjetima germiniraju (1,4,6).

Bolest se manifestira trijasom simptoma, rigiditetom i spazmom skeletne muskulature, a u težim slučajevima i poremećajem autonomnog živčanog sustava (3,6). Za kliničku prezentaciju bolesti najvažniji je neurotoksin, tetanospazmin. Blokirajući otpuštanje GABA-e i glicina u interneuronima središnjeg živčanog sustava, dovodi do tipične kliničke slike tetanusa (1,2,4). *Clostridium tetani* se rijetko izolira iz inficirane rane pa je dijagnoza u pravilu klinička (2,3,7).

Unatoč tome što je aktivna imunizacija dostupna od 1924. godine, tetanus do danas nije eliminiran. Bolest se većinom susreće u nerazvijenim zemljama te i dalje ostaje važan uzrok smrti diljem svijeta (6,7). Procjenjuje se da 800 000 - 1 000 000 ljudi svake godine umre od posljedica tetanusa (3,7). U razvijenim su zemljama visokom riziku za obolijevanje izložene starije osobe i intravenski ovisnici o drogama. Mortalitet je u populaciji starijih od 60 godina veći od 50 % (2,3,5). Veliki broj oboljelih osoba (više od 95 %) prethodno nije bio imuniziran ili je bio nepotpuno imuniziran. Iako se može prevenirati primjerenom obradom rane i ispravno provedenom imunizacijom, tetanus može biti fatalan, pa i nakon potpune imunizacije i liječenja (1,2,6).

Infekcija stečena prirodnim putem ne dovodi do stvaranja imuniteta. Također, kako ne postoji interhumani prijenos bolesti, kolektivni imunitet nema nikakvog značenja u zaštiti necijepljenih pojedinaca. To znači da će svaka necijepljena osoba imati potencijalni rizik od infekcije (3,6,8).

## 1.1 POVIJESNI OSVRT

Već generacijama je tetanus važna bolest diljem svijeta. Opisi su tetanusa pronađeni u zapisima Egipćana i Grka dok je Hipokrat dao prvi detaljan prikaz bolesti. Riječ tetanus potječe od grčke riječi za istezanje odnosno krutost (2,7).

Godine 1884. Carle i Rattone su pokazali da se tetanus može prenijeti na životinje. Zečevi kojima je injektiran gnoj iz rane oboljelih razvili su simptome tetanusa (7,9). Te iste je godine Nicolaier također uspio inficirati životinje inokulirajući im uzorke zemlje. Kitasato je 1889. uspio izolirati *Clostridium tetani* te je utvrdio da je bolest uzrokovana djelovanjem toksina koji se može neutralizirati antitijelima. Antitoksin tetanusa je pripremljen već sljedeće godine, a dobivao se od hiperimunog konjskog seruma i uglavnom se koristio u profilaktičke i terapijske svrhe. Posebno je važna njegova primjena tijekom Prvog svjetskog rata (2,7,10).

Ramon i Descombey su 1924. godine uočili da injektiranje toksoida tetanusa (formaldehidom obrađenog toksina tetanusa) dovodi do stvaranja antitijela protiv toksina tetanusa. Tako je započela aktivna imunizacija protiv tetanusa, a njezino je provođenje imalo veliko značenje tijekom Drugog svjetskog rata (10,11). Uspješnost imunizacije tijekom rata dovela je do uvođenja cjepiva protiv tetanusa u obvezni program imunizacije za sve građane (7).

## 1.2 ETIOLOGIJA

Tetanus je uzrokovan gram-pozitivnim bacilom, *Clostridium tetani*. Bacili su široki 0,5-1,7  $\mu\text{m}$ , a dugački 2,1-18,1  $\mu\text{m}$  (9,12). Na jednom kraju razvijaju sporu pa izgledom podsjećaju na teniski reket ili palicu za bubnjeve. Tijekom aktivnog rasta vrlo su pokretni, a u staničnoj kulturi gube flagele i razvijaju spore (1,5,13).

*C. tetani* je ubikvitarna bakterija koja je većinom zastupljena u zemlji, a može se izolirati iz fecesa domaćih životinja i ljudi (3,5). Spore su rezistentne na toplinu i antiseptike te unutar tkiva mogu preživjeti mjesecima, a u zemlji čak i godinama. Mogu se uništiti autoklaviranjem pri tlaku od jedne atmosfere i temperaturi od 120°C kroz 15 minuta (1,3,4).

Okolišni čimbenici, kao što su poplave, mogu povećati koncentraciju spora u zemlji te tako dovesti do većeg rizika za infekciju nakon prirodnih katastrofa (14). Osim u zemlji mogu se naći u kućnoj prašini, slatkoj i slanoj vodi (1). U ovisnika o intravenskim drogama površina kože i heroin mogu biti kontaminirani sporama (2).

*C. tetani* je obligatno anaerobna bakterija koja se može razvijati samo u ranama s niskim oksido-redukcijskim potencijalom. Kontaminacija tkiva zemljom, dijelovima odjeće ili stranim materijalom pospješuje stvaranje nekrotičnog tkiva koje pogoduje rastu *C. tetani*. Konkomitantna infekcija bakterijama koje troše kisik također stvara povoljne uvjete za njegov rast (5,9).

### 1.3 PATOGENEZA

Obično je mjesto ulaska *C. tetani* u organizam preko manje rane ili ogrebotine. Ponekad se ulazno mjesto ne može utvrditi (1,6). U razvijenim zemljama tijekom postavljanja dijagnoze nije ga moguće uočiti čak u 25 % slučajeva (2).

Inficirane rane, opekline i ugrizi životinja su rizični za pojavu tetanusa, a osoba može oboljeti i nakon elektivnog kirurškog zahvata, porođaja te pobačaja (1,2,5). Rane u osoba oboljelih od dijabetesa imaju veću vjerojatnost za nastanak infekcije *C. tetani* (15). Tetanus se, međutim, ne može prenijeti s osobe na osobu (2).

*C. tetani* nije invazivna bakterija te ostaje na mjestu ulaska u organizam (7,13). Spore koje se nađu unutar rane germiniraju u anaerobnim uvjetima i otpuštaju toksine, tetanospazmin i tetanolizin. Tetanolizin dovodi do lokalnog oštećenja tkiva i pogoduje umnožavanju bakterija (3,4). Tetanospazmin je A-B toksin kodiran genom na plazmidu te je odgovoran za kliničku prezentaciju tetanusa tako da bolest mogu uzrokovati samo one bakterije koje imaju sposobnost njegove proizvodnje. Osjetljiv je na proteolitičke enzime u probavnom sustavu te se mora unijeti parenteralnim putem da bi uzrokovao bolest (9,13,14).

Tetanospazmin je jedan od najpotentnijih neurotoksina uopće, a medijan letalne doze za čovjeka iznosi 2-5 ng/kg (11). U području završne ploče, na mjestu neuromuskularnog spoja ulazi u motoneurone i retrogradnim aksonalnim transportom dolazi u središnji živčani sustav. Nakuplja se u prednjim rogovima kralježnične moždine (3,4,16). Tu se ireverzibilno



veže za interneurone i sprječava otpuštanje inhibitornih neurotransmitera, GABA-e i glicina. Tako je omogućena dotad inhibirana motorička i autonomna aktivnost neurona (4,17). Najprije dolazi do zahvaćanja interneurona koji inhibiraju alfa motoneurone, a tek kasnije se toksin nakuplja u lateralnim rogovima gdje utječe na funkciju preganglijskih simpatičkih neurona (3). Toksin ne utječe na mentalni status, a svijest nije izravno poremećena. Nakon što se veže, toksin ne može disocirati ili biti neutraliziran antitoksinom tetanusa. Antitoksin može spriječiti vezivanje u središnjem živčanom sustavu, samo ako se prethodno toksin vezao na periferiji (1). Oporavak je funkcije neurona moguć rastom novih završetaka i novih sinapsi (13).

## **1.4 KLINIČKA SLIKA**

Vrijeme inkubacije je između tri i 21 dan, u prosjeku 7 dana. Što je mjesto ozljede udaljenije od središnjeg živčanog sustava, to je vrijeme inkubacije dulje. Kraće vrijeme inkubacije povezano je s većim rizikom od smrtnog ishoda (2,7). Ponekad se oboljela osoba ne sjeća ozljede koja je prethodila tetanusu. Ako ozljeda nije vidljiva, radi se o kriptogenom tetanusu. Grčevi su u mišićima vrlo jaki i bolni, a smrt najčešće nastaje zbog spazma dišne muskulature. Svijest je očuvana (13).

Postoje različiti načini za ocjenjivanje težine bolesti, a najčešće se koristi Ablettova klasifikacija koja na temelju težine simptoma tetanus svrstava u jedan od četiri stupnja: blagi, umjereni, teški i vrlo teški (2,3,17).

Opisane su četiri kliničke prezentacije pa razlikujemo lokalizirani, cefalički, generalizirani i neonatalni tetanus (1,17). Svaka od ove četiri kliničke prezentacije predstavlja jedinstvenu kliničku sliku tetanusa, a razlikuju se s obzirom na prognozu, dob oboljelih te mjesto djelovanja toksina (5).

### **1.4.1 Lokalizirani tetanus**

U lokaliziranom obliku tetanusa samo u području oko mjesta ozljede dolazi do rigiditeta i spazma muskulature. Zbog toga se često ne prepoznaje, jedino ako dođe do generalizacije, a tada je mortalitet znatno veći (3,18).

### 1.4.2 Cefalički tetanus

Cefalički je tetanus lokaliziran na područje glave, a očituje se paralizom kranijalnih živaca. Nastaje nakon ozljede glave ili infekcije, kao što je *otitis media*. Česta je progresija u generalizirani oblik, a mortalitet je visok (3,18).

### 1.4.3 Generalizirani tetanus

Generalizirani tetanus je najčešći oblik tetanusa. Karakteriziran je trijasom simptoma koji uključuje rigidnost i generalizirani spazam skeletne muskulature te autonomnu disfunkciju. Inkubacijski period varira od nekoliko sati do više od jednog mjeseca. No, u oko 80 % oboljelih simptomi se pojavljuju unutar prva dva tjedna od ozljeđivanja. Inkubacija u trajanju kraćem od 7 dana povezana je s češćim komplikacijama (5,7,11).

Trismus je važan inicijalni znak, a pojavljuje se u više od 75 % oboljelih. Javlja se kao posljedica spazma mišića masetera. Širenje spazma na okolnu facijalnu muskulaturu daje licu tipičan izraz, *risus sardonicus*. Ukočenost vrata, bolovi u grlu i teškoće otvaranja usta također se pojavljuju u početnom stadiju bolesti. Česta je disfagija, a retrakcija glave nastaje zbog rigidnosti vratne muskulature (3,5). Kako bolest napreduje, sve je više mišićnih skupina zahvaćeno. Nakon glave i vrata, spazam i rigidnost se šire kaudalno te zahvaćaju mišiće trupa i ekstremiteta. Zahvaćanje paraspinalne muskulature dovodi do opistotonusa (savijanja leđa u obliku luka) (1).

Spazam može nastati spontano ili biti izazvan dodirrom, vizualnim, auditivnim ili emocionalnim podražajima. Različite je jačine, a može biti toliko jak da izazove frakturu kosti ili avulziju tetive. Faringealni je spazam često praćen laringealnim te je povezan s aspiracijom i akutnom opstrukcijom dišnog puta (3). Poremećaj autonomnog živčanog sustava očituje se arterijskom hipertenzijom ili hipotenzijom, tahikardijom i aritmijama (19).

### 1.4.4 Neonatalni tetanus

Neonatalni tetanus nastaje nakon porođaja u nehigijenskim uvjetima, u novorođenčadi majki koje nisu imunizirane. Do infekcije dolazi zbog kontaminacije pupčane vrpce sporama tetanusa (1,18).

Obično započinje općom slabošću, javlja se iritabilnost i gubitak sposobnosti sisanja. Zatim se pojavljuje generalizirani rigiditet i bolni spazam muskulature. U većini se slučajeva simptomi pojavljuju između trećeg i 14. dana života, najčešće između šestog i osmog dana (20). Mortalitet je vrlo visok. Neonatalni oblik uzrokuje više od 50 % svih smrtnih slučajeva tetanusa (18).

Bolest se rijetko pojavljuje u razvijenim, ali i dalje ostaje važan problem u većini nerazvijenih zemalja zbog nedostupne zdravstvene zaštite. Stoga bi davanje toksoida tetanusa tijekom trudnoće neimuniziranim ženama dovelo do smanjenja broja oboljelih od neonatalnog tetanusa u tim zemljama (21).

## **1.5 DIJAGNOZA**

*Clostridium tetani* se rijetko izolira iz inficirane rane, u samo su 30 % slučajeva kulture pozitivne pa se dijagnoza u pravilu postavlja na temelju kliničke slike (2,7). Ako se ipak uspije izolirati, nalaz nije dijagnostički jer rana može biti kolonizirana *C. tetani* bez da se tetanus razvije, a neki sojevi ne proizvode toksin (5). Laboratorijski test kojim bi se potvrdila dijagnoza ne postoji, a zaštitne vrijednosti antitijela, 0,01 IU/mL (in vivo) i 0,15 IU/mL (in vitro), ne mogu je u potpunosti isključiti (22). PCR metodom i biološkim testom može se otkriti toksin tetanusa u plazmi ili eksudatu rane, ali su rijetko dostupni, komplicirani su i skupi (14).

## **1.6 DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA**

Diferencijalna dijagnoza ovisi o kliničkim simptomima i znakovima. Trizmus može biti izazvan peritonzilarnim ili parafaringealnim apscesom, dentalnim infekcijama te bolestima temporomandibularnog zgloba. Hiperrefleksija se može vidjeti i kod bjesnoće. Poliomijelitis, meningitis, encefalitis i meningoencefalitis za razliku od tetanusa dovode do poremećaja svijesti. Otrovanje strihninom i hipokalcemijska tetanija također ulaze u diferencijalnu dijagnozu tetanusa. Treba isključiti sepsu, konvulzije i maligni neuroleptički sindrom (1,2,23).

## 1.7 LIJEČENJE

Nekoliko je važnih načela u liječenju tetanusa: stabilizacija oboljelih uz kontrolu disanja i spazma muskulature, uklanjanje i sprječavanje daljnje apsorpcije toksina te njegova neutralizacija (2,5,22).

Sedacija oboljelih je potrebna kako bi se postigla kontrola generaliziranog spazma muskulature, ali je važna i u regulaciji autonomne disfunkcije. Najčešće se koriste benzodiazepini, diazepam i midazolam, a ponekad anestetici kao što je propofol. Neuromuskularni blokatori, pankuronij i vekuronij, također imaju svoju ulogu u postizanju mišićne relaksacije. U težim je slučajevima potrebna intenzivna suportivna njega u jedinicama intenzivnog liječenja (18,24).

Osim što se rana mora što prije kirurški obraditi, treba dati antibiotik da se spriječi proliferacija *C. tetani* i proizvodnja toksina. Metronidazol je antibiotik prvog izbora (5).

Neutralizacija se toksina postiže davanjem humanog tetanusnog imunoglobulina (HTIG). Budući da se tetanospazmin veže ireverzibilno za tkiva, samo se nevezani, cirkulirajući toksin može neutralizirati. Preporučena je doza HTIG-a između 500 i 3000 IU. U zemljama u kojima HTIG nije dostupan primjenjuje se konjski antitoksin u dozi 1500-3000 IU (1).

## 1.8 EPIDEMIOLOGIJA

Tetanus je važan javno-zdravstveni problem u mnogim dijelovima svijeta. Većina se oboljenja susreće u gusto naseljenim područjima, u toplim i vlažnim klimatskim uvjetima (2,9). Tijekom povijesti visoka je incidencija tetanusa zabilježena u zemljama u razvoju, u području ekvatora. Međutim, nakon uvođenja obvezne imunizacije zemljopisna raspodjela oboljelih više govori o stanju procijepljenosti populacije na tom području nego o pogodnim klimatskim uvjetima za razvoj tetanusa (23).

Usprkos nastojanju Svjetske zdravstvene organizacije da se eliminira do 1995. godine, tetanus ostaje endemičan u zemljama u razvoju (3). Za 2002. godinu procijenjeno je između 213 000 i 293 000 smrtnih slučajeva diljem svijeta. Od toga je 180 000 slučajeva uzrokovano neonatalnim oblikom. Iako je i dalje mortalitet od neonatalnog tetanusa visok, znatno je manji nego 1988. godine kada je zabilježeno 787 000 smrtnih slučajeva (18). Većina se oboljenja u neonatalnoj dobi susreće u ograničenom broju zemalja, kao što su Indija i Nigerija, u kojima se porođaji rijetko izvršavaju u zdravstvenim ustanovama, a postotak je imuniziranih nizak (20).

Inicijativa Svjetske zdravstvene organizacije za eliminaciju neonatalnog tetanusa započela je 1988. godine, a do lipnja 2014. godine još 24 zemlje nisu postigle taj cilj (14). U razvijenim je zemljama, s učinkovitim programom imunizacije i dobrim higijenskim standardom, neonatalni tetanus eliminiran, a pod rizikom su starije osobe zbog nepotpune imunizacije i pada vrijednosti zaštitnih antitijela (25,26). Ovisnici o drogama, intravenskim ili supkutanim, imaju veći rizik za obolijevanje zbog nehigijenskih uvjeta u kojima apliciraju droge. Heroin je često pomiješan s kininom koji smanjuje oksido-redukcijski potencijal na mjestu injektiranja te tako stvara povoljne uvjete za rast anaeroba (27).

U većini nerazvijenih zemalja te onih u razvoju prijavljena su oboljenja od tetanusa češća u muškaraca nego u žena, i to u svim dobnim skupinama. Smatra se da je razlog većoj učestalosti muškaraca njihova veća sklonost ozljeđivanju (23). Međutim, u zemljama u kojima se provodi obvezna imunizacija protiv tetanusa najčešće se javlja u žena nakon 60 godina (13). Razlika u odnosu na nerazvijene zemlje i zemlje u razvoju postoji zbog rutinske imunizacije muškaraca na početku služenja vojnog roka (23).

Tetanus se ne može prenijeti s osobe na osobu te je jedina bolest u skupini bolesti koje se mogu prevenirati cijepljenjem koja je infektivna, a nije zarazna odnosno prijenosna (11). Budući da bolest nije prijenosna, ni uz visoki cijepni obuhvat od 90 % i više ne može se postići kolektivna zaštita (28). Još je jedan problem u eliminaciji tetanusa što preboljena bolest ne dovodi do stvaranja imuniteta jer je koncentracija toksina koja izaziva bolest manja od koncentracije potrebne za pokretanje imunosnog odgovora (9). Imunitet stečen cijepljenjem nije doživotan pa se dodatna doza cjepiva treba primijeniti svakih 10 godina (13).

## **1.9 PREVENCIJA**

Tetanus se može u potpunosti prevenirati odgovarajućom obradom rane te ispravnom primjenom toksoida tetanusa i humanog tetanusnog imunoglobulina (6,22). Za prevenciju neonatalnog tetanusa treba unaprijediti prenatalnu i postnatalnu zdravstvenu zaštitu majke i djeteta. Također, aktivna imunizacija svih žena generativne dobi i trudnica smatra se važnim čimbenikom u prevenciji neonatalnog tetanusa (20).

Doživotan je imunitet protiv tetanusa osiguran s ukupno pet doza cjepiva primljenih u odgovarajućim intervalima. Međutim, čak i kad je osoba u potpunosti imunizirana postoji mogućnost za obolijevanje, a mehanizam koji dovodi do neuspješne zaštite nakon potpuno provedene imunizacije nije jasan. Smatra se da uzrok može biti antigenska varijabilnost između toksina i toksoida kao i selektivno potiskivanje imunosnog odgovora (2).

### **1.9.1 Postekspozicijska profilaksa**

Temeljni postupak u prevenciji tetanusa nakon ozljeđivanja je kirurška obrada rane. Strano tijelo treba ukloniti, ranu dobro irigirati i ostaviti otvorenom. Ponekad je potrebna i ekscizija nekrotičnog tkiva (1).

Postekspozicijska profilaksa ovisi o imunizacijskom statusu ozlijeđenog i o vrsti rane. Pojedine karakteristike rane svrstavaju ih u skupinu tetanogenih, tetanusu sklonih rana. Toj skupini pripadaju sve rane zvjezdolikog oblika, dulje ili dublje od jednog centimetra, starije od 6 sati te rane s devitaliziranim tkivom ili gangrenom, kontaminirane zemljom, slinom ili fecesom. Avulzijske te rane uzrokovane životinjskim ugrizom također spadaju u skupinu tetanogenih (7,29). Kod takvih rana preporučuje se primjena dvostruke doze HTIG-a (30).

U svim slučajevima kada ozlijeđena osoba nije imunizirana ili je njen imunizacijski status nepotpun ili nepoznat te ako je od potpune imunizacije prošlo više od 10 godina treba odmah primijeniti jednu dozu toksoida tetanusa i HTIG. Drugu dozu toksoida treba primijeniti nakon dva mjeseca, a treću 6 do 12 mjeseci nakon prve doze (30). Ako je od potpune imunizacije prošlo između pet i 10 godina, treba dati samo jednu dozu toksoida tetanusa. Ako je od potpune imunizacije prošlo manje od pet godina, postekspozicijska profilaksa nije potrebna te ne treba primijeniti ni toksoid tetanusa ni HTIG (8,29).

U pedijatrijskoj populaciji (u dobi ispod 7 godina) može se umjesto toksoida tetanusa primijeniti DTaP cjepivo (7). Potpuno imunizirane, ali imunosuprimirane osobe kao što su oboljeli od HIV-a trebaju dobiti profilaksu jednaku osobama koje nisu imunizirane (31).

### **1.9.2 Pasivna imunizacija**

Humani tetanusni imunoglobulin je hiperimuni gama globulin dobiven iz seruma osoba koje su hiperimunizirane protiv tetanusa (32). Ima prednost u odnosu na konjski jer su alergijske reakcije i serumska bolest nakon njegove primjene znatno rjeđi. Također se koncentracija zaštitnih antitijela u krvi snižava sporije kad se primjenjuje humani nego konjski imunoglobulin. Za postizanje imuniteta razina serumskih antitijela protiv toksina tetanusa treba biti veća od 0,01 IU/mL (33). Standardna je profilaktička doza od 250 IU dostupna za intramuskularnu primjenu te održava razinu antitijela na vrijednostima većim od 0,01 IU/mL tijekom četiri tjedna (22).

### **1.9.3 Aktivna imunizacija**

Cjepivo protiv tetanusa bazirano je na toksoidu tetanusa, formaldehidom obrađenom toksinu. Toksoid je dostupan u dva oblika, adsorbirani i tekući (11). U pravilu se primjenjuje adsorbirani oblik u kojem se toksin adsorbira na aluminijske i kalcijeve soli da bi se povećala njegova imunogenost. Potentnost se toksoida tetanusa izražava u internacionalnim jedinicama zaštite, IU. U monovalentnim cjepivima potentnost toksoida ne bi smjela biti manja od 40 IU po dozi od 0,5 mL, a između 40 i 60 IU po dozi kad se toksoid kombinira s cjepivom protiv difterije i cjelostaničnim protiv pertusisa (26).

Cjepiva koja sadrže toksoid tetanusa trebaju se čuvati na temperaturi između 2-8°C. Zamrzavanje negativno utječe na kvalitetu cjepiva. Tijekom zamrzavanja kidaju se veze između toksoida i adsorbensa te je takvo cjepivo manje imunogenosti, a veće reaktivnosti (11). Primjenjuje se intramuskularno, u područje nadlaktice ili u anterolateralni dio bedra, kako bi se umanjila pojava lokalnih reakcija koje su češće nakon supkutane primjene (34).

Toksoid tetanusa je dostupan sam ili u kombinaciji s toksoidom difterije kao DT za pedijatrijsku populaciju i Td za odrasle te zajedno s toksoidom difterije i acelularnim cjepivom protiv pertusisa kao DTaP i Tdap. Kombinirana cjepiva za pedijatrijsku populaciju

(DT, DTaP) imaju sličnu koncentraciju toksoida tetanusa kao i cjepivo za odrasle Td, ali tri do četiri puta veću koncentraciju toksoida difterije. Djeca mlađa od 7 godina trebaju primiti DTaP ili DT, a s navršenih 7 godina i starija kombinirano cjepivo za odrasle, Td ako i nisu primila sve doze DTaP i DT cjepiva (11).

DTaP cjepivo je registrirano u kombinaciji s konjugiranim cjepivom protiv *H. influenzae* tipa b (Hib), hepatitisa B i inaktiviranim cjepivom protiv poliomijelitisa (IPV). Kombinirano DTwP cjepivo, koje sadrži cjelostanično protiv pertusisa, više se ne koristi u većini razvijenih zemalja (23).

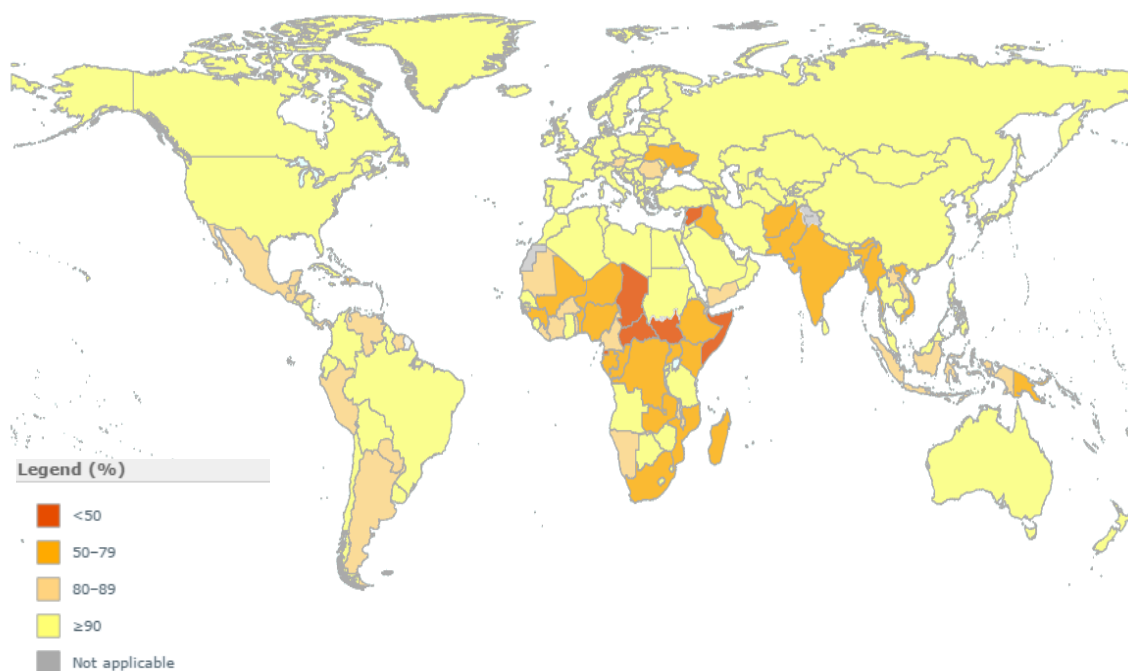
Iako se kalendar cijepljenja razlikuje u pojedinim zemljama, sva djeca tijekom prve godine trebaju primiti tri doze toksoida tetanusa u kombinaciji s toksoidom difterije, a u nekima zemljama i s acelularnim cjepivom protiv pertusisa. Svjetska zdravstvena organizacija predlaže da se tako imunizirana djeca revakciniraju Td cjepivom u dobi između četiri i 7 godina, zatim u dobi 12-14 godina te u ranoj odrasloj dobi (21).

Cijepljenje je jedan od najučinkovitijih postupaka u prevenciji zaraznih bolesti. Da bi se postigao krajnji cilj cijepljenja, a to je potpuna eliminacija zaraznih bolesti, treba biti dobro organizirano i dostupno. Cijepni obuhvat osoba predviđenih za cijepljenje treba biti visok, i to 90 % za sva cjepiva osim za cjepivo protiv ospica kad obuhvat mora biti 95 % (28).

Svjetska zdravstvena organizacija 1974. godine je započela s Proširenim programom imunizacije (*Expanded Program on Immunization*, EPI) s ciljem cijepljenja djece diljem svijeta. U svijetu je te godine manje od 5 % djece bilo potpuno imunizirano. DTP cjepivo je od samog početka uvršteno u program zajedno s cjepivom protiv tuberkuloze, poliomijelitisa i ospica. Cijepni obuhvat trećom dozom DTP cjepiva u dobi do 12 mjeseci je ključni pokazatelj učinkovitosti imunizacijskog programa (35). Godine 1980. je globalni cijepni obuhvat trećom dozom DTP cjepiva bio 20 %, a 1990. godine se povećao na 75 %. Iako je u nekim zemljama nakon 1990. došlo do pada cijepnog obuhvata, na globalnoj je razini ostao stalan s laganim porastom oko 2000. godine da bi 2006. iznosio 81 % (36).

U 2013. godini cijepni je obuhvat od 90 % i više imalo 66 % zemalja, 29 % zemalja je imalo obuhvat od 80 % i više, a manji od 70 % svega 9 % zemalja. Od ukupnog broja djece koja nisu primila cjepivo tijekom prve godine života, polovica su bila djeca iz Indije, Nigerije i Demokratske Republike Kongo. Globalni je cijepni obuhvat bio 84 % (35).





**Slika 1.** Cijepni obuhvat trećom dozom DTP cjepiva u djece od godinu dana u 2013. godini.

Izvor: WHO. *Global Health Observatory (GHO) data*.

### ***Program cijepljenja u RH***

U Republici Hrvatskoj postoji centralizirani sustav provedbe i kontrole nad cijepljenjem. Preporučena su cjepiva za svu djecu besplatna, a cijepljenje je obvezno (37). Provedba obveznih cijepljenja počinje nakon Drugog svjetskog rata i temelji se na Programu obveznih cijepljenja. Godine 1955. u Kalendar obveznih cijepljenja uvedeno je cjepivo protiv tetanusa. Od tada nema bitnijih promjena sve do 2002. godine kada se uvodi cijepljenje 60-godišnjaka budući da ta populacija tijekom svog života nije bila cijepljena, a ima povećan rizik za obolijevanje. Najprije se cijepljenje provodilo s tri doze cjepiva (dvije doze primarno uz revakcinaciju nakon godinu dana), a od 2007. se cijepi jednom dozom (28).

U svim zemljama članicama Europske unije cijepljenje protiv tetanusa nije obvezno kao u Hrvatskoj. Obvezna imunizacija protiv tetanusa provodi se u 11 zemalja: Poljska, Italija, Slovenija, Rumunjska, Bugarska, Češka, Slovačka, Grčka, Mađarska, Latvija i Malta. U Portugalu i Francuskoj imunizacija protiv tetanusa je obvezna i preporučena, a u ostalima samo preporučena (38).

Cijepljenje protiv tetanusa započinje u dojenčadi starije od dva mjeseca s tri doze od 0,5 mL kombiniranog cjepiva DTaP-IPV-Hib. Razmak između pojedinih doza treba biti 8 tjedana. Prvo se docjepljivanje provodi s navršenih godinu dana, a drugo s navršenih pet godina također kombiniranim cjepivom DTaP-IPV-Hib, ali u jednoj dozi. Docjepljivanje s navršenih pet godina tek će se od 2016. primjenjivati na svu djecu, a tijekom 2014. i 2015. samo na one petogodišnjake koji nisu primili drugo docjepljivanje u dobi od tri godine prema važećim Programima cijepljenja u 2012. i 2013. godini. U prvom i osmom razredu osnovne škole provodi se docjepljivanje Td cjepivom u jednoj dozi te u završnom razredu srednje škole odnosno u dobi od 19 godina. S obzirom da je drugo docjepljivanje DTaP-IPV-Hib cjepivom premješteno u dob od pet godina, Td docjepljivanje u prvom razredu osnovne škole će se ukinuti od 2018. godine, a ono u osmom razredu će se premjestiti u sedmi razred. Osobe po navršenih 60 godina trebaju se docijepiti s jednom dozom Ana-Te cjepiva (30).

KALENDAR CIJEPLJENJA 2014-2016.

NAVRŠENA DOB CJEPIVO	MJESECI				GODINE		RAZRED OSNOVNE ŠKOLE				GODINE
	0	2	4	6	1	5	I.	VI.	VIII.	19	60
BCG											
Hib**											
Di-Te-Per**						***					
Polio**											
Di-Te											
Mo-Pa-Ru											
Hepatitis B*								3x			
ANA-TE											

\* cijepi se i novorođenčad HBsAg pozitivnih majki odmah po rođenju uz primjenu imunoglobulina prema postekspozicijskoj shemi (NN 164/04, 04/07)

\*\* Primovakcinacija i prva revakcinacija DTP, polia i H. influenzae, obavljaju se kombiniranim cjepivom (DTaP-IPV-Hib)

\*\*\* u 2014 i 2015. godini samo za djecu koja su propustila primiti drugu DTaP revakcinaciju u dobi od 3 godine prema dosadašnjim Programima, a od 2016. godine za cijelu generaciju petogodišnjaka

**Slika 2.** Kalendar cijepljenja u Republici Hrvatskoj za 2014.-2016. godinu.

Izvor: HZJZ. Trogodišnji Program obveznog cijepljenja u Hrvatskoj 2014.-2016..

### ***Kontraindikacije i nuspojave cijepljenja***

Kontraindikacija za cijepljenje je teška alergijska reakcija (anafilaksija) nastala nakon prethodne doze cjepiva ili na neku komponentu cjepiva. Umjereno teška i teška akutna bolest razlog je za odgodu cijepljenja (11). TT i dT cjepiva mogu se primijeniti tijekom trudnoće, a imunodeficijencija, uključujući i infekciju HIV-om nije kontraindikacija za cijepljenje (26). Za kombinirana cjepiva koja sadrže cjepivo protiv pertusisa kontraindikacija je pojava encefalopatije unutar 7 dana od primjene cjepiva (39).

Među čestim su nuspojavama bol, edem i crvenilo na mjestu primjene cjepiva, vrućica, glavobolja, umor, mučnina, povraćanje, proljev te bolovi u trbuhu (7). Nekoliko je slučajeva periferne neuropatije i Guillain-Barréova sindroma zabilježeno nakon primjene cjepiva (11).

U Republici Hrvatskoj su se u 2013. godini koristila cjepiva *Pentaxim* (DTaP-IPV-Hib), *Tripacel* (DTaP), cjepivo protiv difterije i tetanusa za djecu iznad 7 godina i odrasle (Td) te cjepivo protiv tetanusa (Ana-Te). Najviše je nuspojava, u odnosu na sva druga cjepiva iz Programa obveznih cijepljenja, prijavljeno za Td (+IPV) cjepivo. Lokalne su reakcije bile najčešće, i to uglavnom opsežne jer se blaže rijetko prijavljuju. Jedna je reakcija prijavljena kao sumnja na blaži oblik Guillain-Barréova sindroma (40).

## **2 CILJ ISTRAŽIVANJA**

Glavni je cilj ovog diplomskog rada istražiti epidemiološke karakteristike tetanusa u Republici Hrvatskoj te ispitati procijepljenost hrvatske populacije uz poseban osvrt na razlike u cijepljenom obuhvatu među županijama. Radom se željela utvrditi zastupljenost tetanusa s obzirom na zemljopisno područje te dobnu i spolnu strukturu oboljelih te ispitati stanje nakon uvođenja obvezne imunizacije za 60-godišnjake.

## **2.1 POSTAVKE ISTRAŽIVANJA**

Postavka je istraživanja da se uvođenjem obvezne imunizacije značajno smanjio broj oboljelih od tetanusa u svim dobnim skupinama te da je većina oboljelih osoba ženskog spola i starije životne dobi. Žene rođene prije uvođenja obvezne imunizacije nisu zaštićene za razliku od muškaraca koji su posljednju dozu cjepiva u najgorem slučaju primili na početku služenja vojnog roka.

Većina oboljelih od tetanusa u RH susreće se na području tetanogenih zona, u ruralnim sredinama u sjevernom dijelu Hrvatske uz rijeku Savu i Dravu.

Uvođenje obvezne imunizacije za 60-godišnjake u 2002. godini nije bitno utjecalo na smanjenje morbiditeta, mortaliteta i letaliteta od tetanusa.

### **3 MATERIJALI I METODE**

Prema Zakonu o zaštiti pučanstva od zaraznih bolesti (NN 79/07, 113/08, 43/09, 22/14) obvezno je prijavljivanje tetanusa u Republici Hrvatskoj. Podatke prikuplja, analizira i evaluira Služba za epidemiologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo kao i Referentni centar za epidemiologiju Ministarstva zdravlja RH. Na temelju pristiglih prijava izrađuju se izvješća koja se redovito objavljuju u Epidemiološkom vjesniku kao mjesečna izvješća o zaraznim bolestima u Hrvatskoj te kao godišnji osvrti u Hrvatskom zdravstveno-statističkom ljetopisu.

Provedeno je retrospektivno istraživanje o broju oboljelih i umrlih od tetanusa u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1946. do 2014. godine na temelju službenih podataka Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Podatci o spolu i dobi te o mjestu stanovanja oboljelih dobiveni su od Službe za epidemiologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Korišteni su podatci o cijepljenom obuhvatu iz Hrvatskog zdravstveno-statističkog ljetopisa. Podatci o broju stanovnika su preuzeti iz Statističkog ljetopisa Državnog zavoda za statistiku dok su stope pobola i pomora izračunate na temelju popisa stanovništva iz 1991. godine, 2001. i 2011. te na temelju broja prijavljenih osoba oboljelih i umrlih od tetanusa u RH.

Područje je Republike Hrvatske za potrebe ovog rada podijeljeno na dvije regije: Kontinentalnu i Jadransku Hrvatsku. Jadranska Hrvatska uključuje priobalno područje s otocima od Istarske do Dubrovačko-neretvanske županije dok ostali dio teritorija RH pripada Kontinentalnoj Hrvatskoj (41). Podjela je napravljena zbog različitih klimatskih i ekoloških osobitosti ovih regija što bitno utječe na raspodjelu oboljelih od tetanusa u RH.

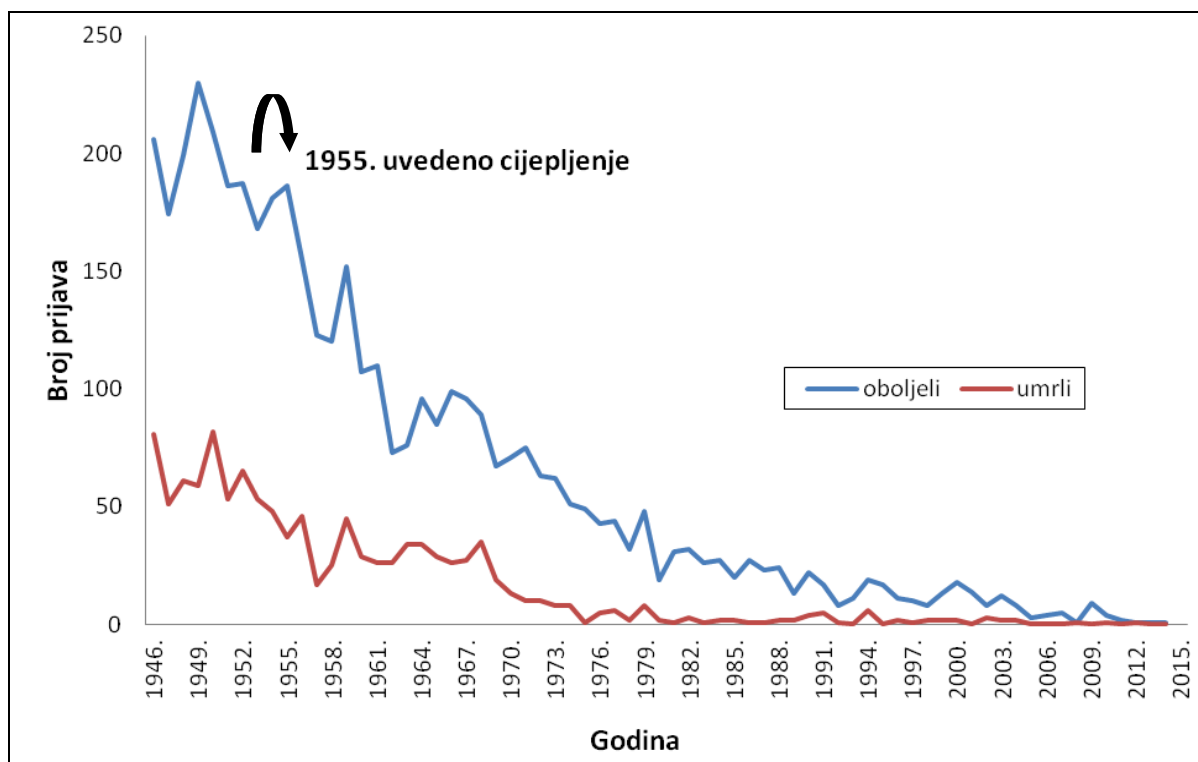
## **4 REZULTATI**



#### 4.1 MORBIDITET, MORTALITET I LETALITET OD TETANUSA U RH

Rezultati su pokazali postupno smanjenje incidencije tetanusa nakon uvođenja obvezne imunizacije. Najveći je broj oboljelih zabilježen 1949. godine kada je u RH prijavljeno 230 oboljelih od tetanusa. Od 1990. godine kada je registrirano 22 oboljelih od tetanusa broj prijavljenih oboljenja ne prelazi 20 na godinu, a najmanji je broj zabilježen posljednje tri godine te u 2008. godini. Tada je registriran samo jedan oboljeli od tetanusa (Slika 3, Tablica 1).

U promatranom se razdoblju 1946.-2014. mortalitet od tetanusa u RH također postupno smanjuje. Od sedamdesetih se godina uočava relativno stabilan broj smrtnih slučajeva na godišnjoj razini s tim da ni u jednoj godini nije registrirano više od deset umrlih. Ako se promatraju samo godine u kojima je bilo umrlih od tetanusa, onda je najniži letalitet zabilježen 1973. godine (1/41; 2,04 %). U 1993. godini nijedna osoba oboljela od tetanusa nije umrla (11/0) te je prva godina u kojoj nije registriran nijedan smrtni slučaj. Do danas je ukupno deset godina bilo bez prijavljenog smrtnog slučaja. (Slika 3, Tablica 1).



**Slika 3.** Prikaz oboljelih i umrlih od tetanusa u razdoblju 1946.-2014. godine.

U razdoblju 1995.-2014. prosjek je oboljelih 1,68/1 000 000 stanovnika. Najniža je stopa morbiditeta zabilježena u posljednje tri godine i u 2008. te je iznosila 0,23/1 000 000 stanovnika. Prosječna je stopa mortaliteta u promatranom razdoblju 0,21/1 000 000 stanovnika, a posljednji je smrtni slučaj registriran u 2012. godini. Te je godine mortalitet bio 0,23/1 000 000 stanovnika, drugi najmanji u promatranom razdoblju. Smrtnih slučajeva nije bilo u svim godinama, u devet ih nije registriran nijedan umrli od tetanusa (9/20; 45 %). Tijekom posljednjih 20 godina zabilježeno je ukupno 19 smrtnih slučajeva, od toga su registrirana najviše tri slučaja godišnje, i to u 2002. godini. U 2013. i 2014. nije bilo umrlih od tetanusa. Prosječni je letalitet u promatranom razdoblju 12,67 % (Tablica 1).

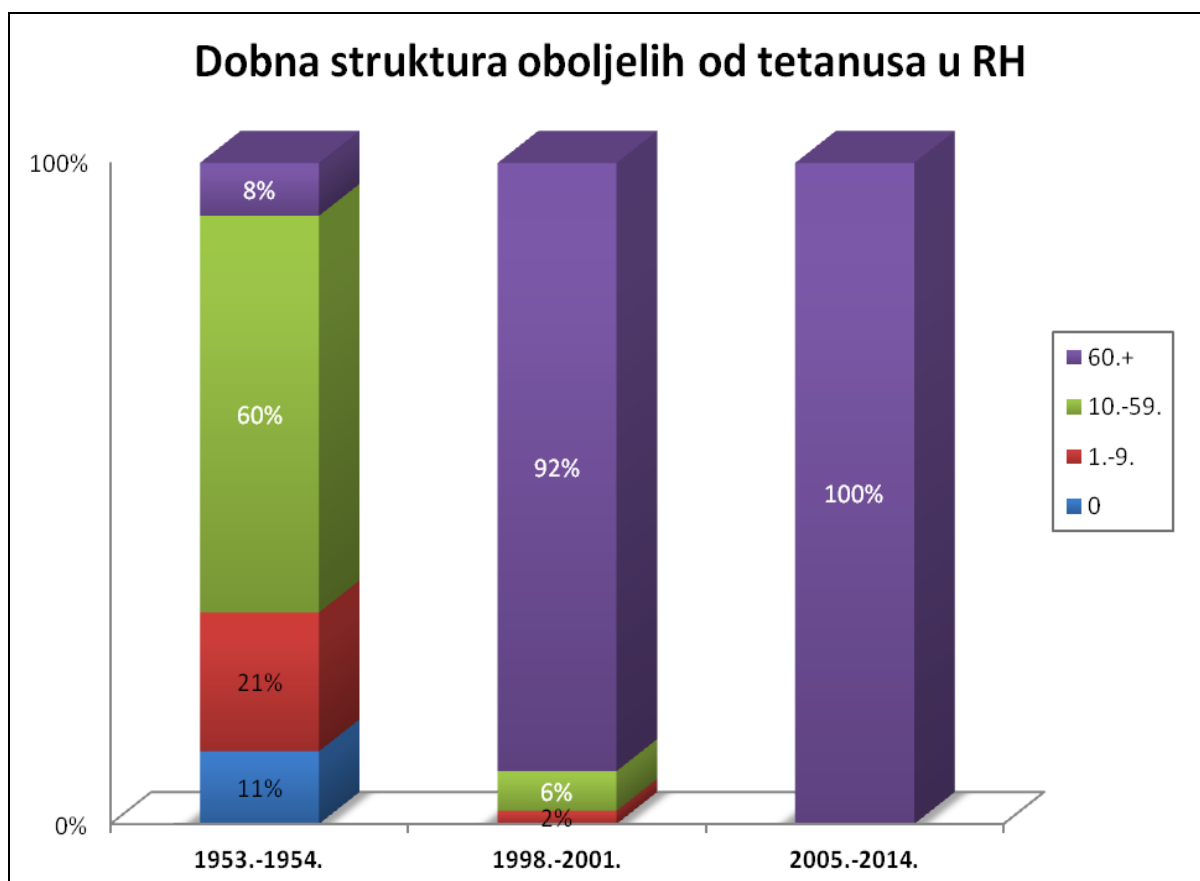
**Tablica 1.** Morbiditet, mortalitet i letalitet od tetanusa u RH u razdoblju 1995.-2014. godine.

<i>Godina</i>	<i>Broj oboljelih/umrlih</i>	<i>Stopa morbiditeta†</i>	<i>Stopa mortaliteta†</i>	<i>Letalitet (%)</i>
<b>1995.</b>	17	3,80	-	0,00
<b>1996.</b>	11/2	2,45	0,45	18,18
<b>1997.</b>	10/1	2,19	0,22	10,00
<b>1998.</b>	8/2	1,78	0,44	25,00
<b>1999.</b>	13/2	2,85	0,44	15,38
<b>2000.</b>	18/2	4,11	0,46	11,11
<b>2001.</b>	14	3,16	-	0,00
<b>2002.</b>	8/3	1,80	0,68	37,50
<b>2003.</b>	12/2	2,70	0,45	16,67
<b>2004.</b>	8/2	1,80	0,45	25,00
<b>2005.</b>	3	0,68	-	0,00
<b>2006.</b>	4	0,90	-	0,00
<b>2007.</b>	5	1,13	-	0,00
<b>2008.</b>	1/1	0,23	0,23	100,00
<b>2009.</b>	9	2,03	-	0,00
<b>2010.</b>	4/1	0,91	0,23	25,00
<b>2011.</b>	2	0,47	-	0,00
<b>2012.</b>	1/1	0,23	0,23	100,00
<b>2013.</b>	1	0,23	-	0,00
<b>2014.</b>	1	0,23	-	0,00
<b>UKUPNO</b>	<b>150/19</b>			

† na 1 000 000 stanovnika

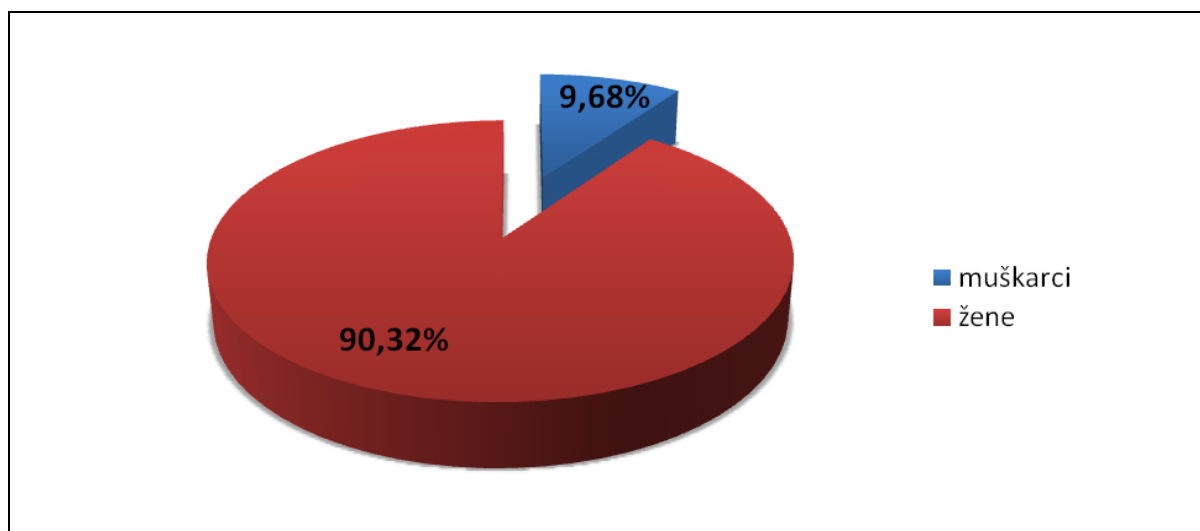
## 4.2 PODJELA OBOLJELIH OD TETANUSA PREMA DOBI I SPOLU

Uvođenjem obvezne imunizacije 1955. godine broj se oboljelih od tetanusa u dobnim skupinama ispod 60 godina značajno smanjio. Tijekom 1953. i 1954. godine 60 % oboljelih je bilo životne dobi od 10 do 59 godina. U razdoblju 1998.-2001. godine 92 % oboljelih je bilo životne dobi iznad 60 godina. Važno je uočiti da u tom razdoblju nema nijedan oboljeli od neonatalnog tetanusa dok je tijekom 1953. i 1954. broj oboljelih u neonatalnoj dobi bio 38 (11 %) (Slika 4). Posljednje registrirano oboljenje od neonatalnog tetanusa bilo je 1989. godine u romskog novorođenčeta.



**Slika 4.** Raspodjela oboljelih od tetanusa po dobi. Usporedba razdoblja prije uvođenja obvezne imunizacije s razdobljem prije i nakon uvođenja imunizacije za 60-godišnjake.

Nakon uvođenja obvezne imunizacije za sve osobe s navršenih 60 godina u 2002. godini ne uočavaju se značajne promjene u dobnoj strukturi oboljelih. U razdoblju 2005.-2014. godine od ukupno 31 oboljelog svi su oboljeli bili u dobnoj skupini od 60 i više godina (Slika 4).

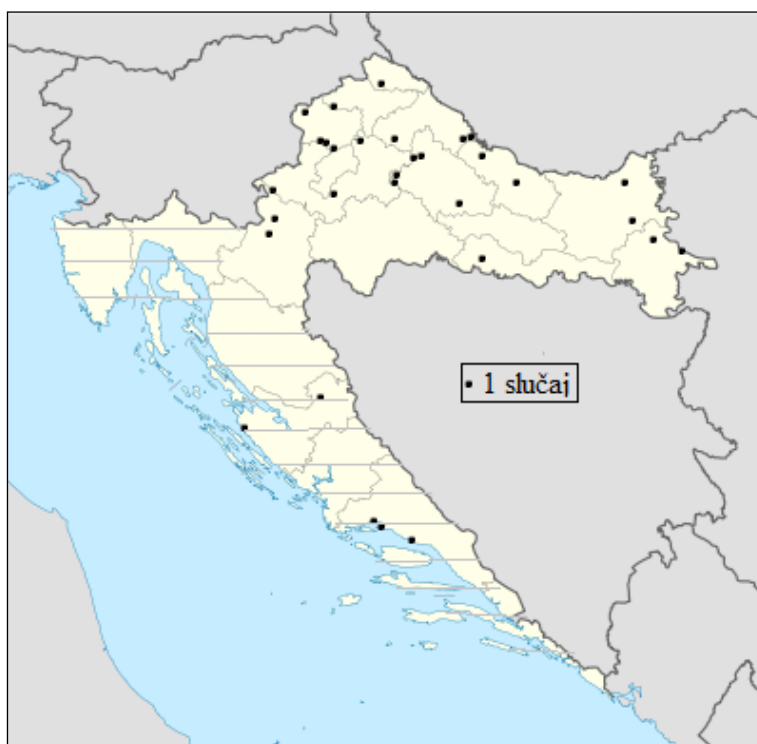


**Slika 5.** Raspodjela oboljelih od tetanusa prema spolu u razdoblju 2005.-2014. godine.

Obradom prikupljenih podataka za razdoblje 2005.-2014. godine utvrđeno je da je većina oboljelih osoba ženskog spola dok je udio muškaraca u promatranom razdoblju bio 9,68 % (Slika 5).

### 4.3 ZEMLJOPIISNA RASPODJELA OBOLJELIH NA PODRUČJU RH

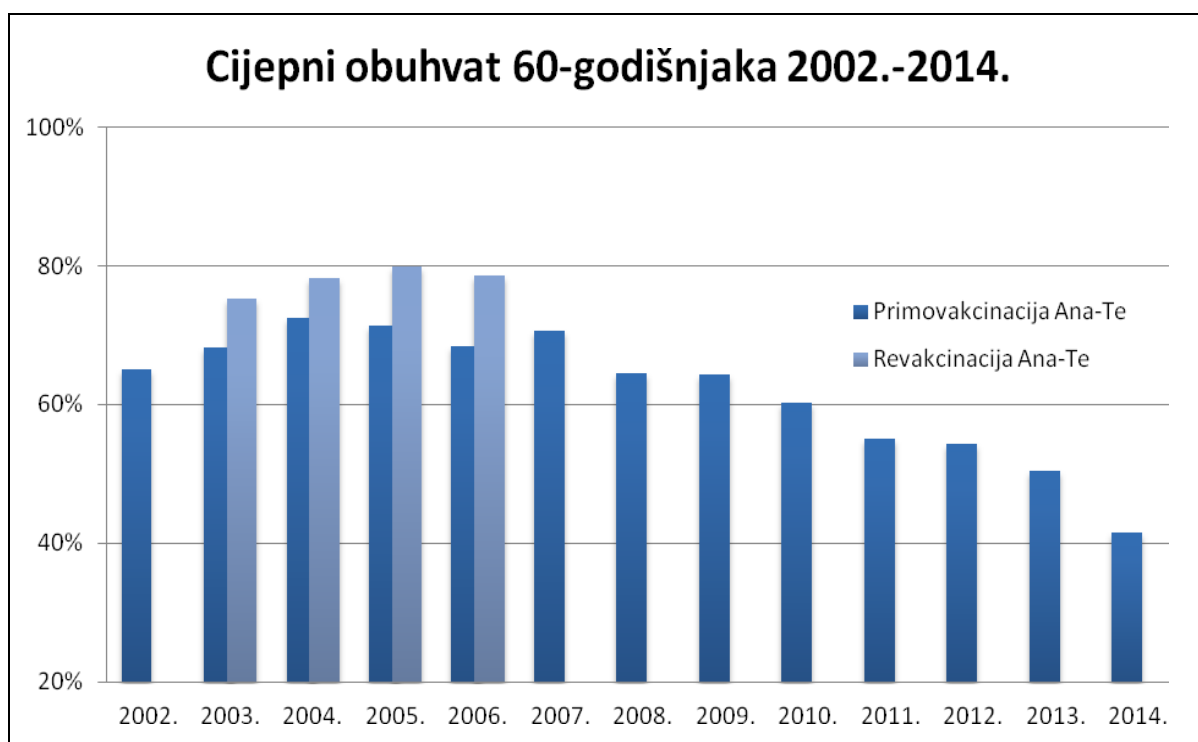
Na području RH u razdoblju od 2005. do 2014. godine zabilježeno je 26 oboljelih od tetanusa u Kontinentalnoj Hrvatskoj, što čini 84 % svih prijavljenih. Najveći je broj oboljelih registriran u Bjelovarsko-bilogorskoj (5) te Krapinsko-zagorskoj županiji (4), 29 % od ukupnog broja oboljelih osoba (Slika 6). Zabilježena su tri smrtna slučaja, i to u Vinkovcima, Novoj Gradiški i Omišu.



**Slika 6.** Raspodjela oboljelih od tetanusa na području RH u razdoblju 2005.-2014. godine. Iscertani dio teritorija odnosi se na područje Jadranske Hrvatske.

#### 4.4 CIJEPNI OBUHVAT U REPUBLICI HRVATSKOJ

Od uvođenja obvezne imunizacije za 60-godišnjake u 2002. godini nije postignut željeni cijepni obuhvat od 90 % u toj populaciji. Najprije se cijepljenje provodilo s tri doze Ana-Te cjepiva (dvije doze primarno uz revakcinaciju nakon godinu dana), a od 2007. godine revakcinacija se ne provodi i cijepi se samo jednom dozom. Cijepni je obuhvat bio najveći 2005. godine te je iznosio 79,9 % (za revakcinaciju), a od tada se uočava kontinuirani pad tako da je u prethodnoj godini zabilježena dosad najmanja vrijednost cijepnog obuhvata među 60-godišnjacima. Od predviđenog je broja 60-godišnjaka imunizirano samo njih 41,6 % (Slika 7).



**Slika 7.** Procijepljenost 60-godišnjaka protiv tetanusa u RH od uvođenja cjepiva do danas. Od 2007. revakcinacija se ne provodi.

U 2014. godini postignut je zakonski cijepljeni obuhvat od 90 % za DTaP i Td cjeviva u gotovo svim županijama. Nedovoljna je procijepljenost utvrđena u Dubrovačko-neretvanskoj (revakcinacija DTaP i Td), Splitsko-dalmatinskoj (primovakcinacija i revakcinacija DTaP) i Istarskoj županiji (revakcinacija DTaP). Cijepljeni je obuhvat među 60-godišnjacima u prethodnoj godini samo u Šibensko-kninskoj županiji zadovoljio propisani zakonski minimum dok je najmanji obuhvat zabilježen u Istarskoj (3,9 %) i Dubrovačko-neretvanskoj županiji (8,1 %) (Tablica 2).

**Tablica 2.** Prikaz cijepljenog obuhvata po županijama i za cijelu Hrvatsku u 2014. godini. Vrijednosti u zagradama odnose se na 2013. godinu. Rezultati su prikazani u postotku.

<i>Županija</i>	<i>Primovakcinacija DTaP</i>	<i>Revakcinacija DTaP</i>	<i>Revakcinacija Td</i>	<i>Revakcinacija Ana-Te</i>
<b>Bjelovarsko-bilogorska</b>	97,0 (97,2)	96,8 (97,6)	94,5 (96,7)	30,8 (67,6)
<b>Brodsko-posavska</b>	96,4 (96,8)	96,0 (96,6)	97,4 (95,8)	60,4 (70,1)
<b>Dubrovačko-neretvanska</b>	90,9 (92,5)	80,5† (82,5)†	88,2† (86,3)†	8,1 (35,8)
<b>Grad Zagreb</b>	96,3 (95,9)	93,2 (92,4)	96,6 (96,5)	21,4 (32,0)
<b>Istarska</b>	96,9 (95,0)	89,5† (90,6)	94,9 (97,2)	3,9 (23,6)
<b>Karlovačka</b>	98,4 (98,0)	97,6 (97,6)	98,0 (97,9)	12,1 (39,9)
<b>Koprivničko-križevačka</b>	98,5 (98,4)	98,6 (97,7)	96,0 (97,1)	65,4 (71,4)
<b>Krapinsko-zagorska</b>	99,2 (98,2)	97,2 (97,8)	99,5 (99,6)	58,5 (69,8)
<b>Ličko-senjska</b>	93,8 (90,0)	94,4 (92,6)	97,8 (97,9)	34,2 (33,8)
<b>Međimurska</b>	95,0 (95,5)	95,5 (95,3)	96,3 (98,3)	65,4 (73,3)
<b>Osječko-baranjska</b>	94,1 (94,5)	91,8 (92,8)	96,9 (98,3)	53,2 (61,3)
<b>Požeško-slavonska</b>	97,3 (97,3)	97,0 (96,2)	95,4 (98,0)	80,1 (75,7)
<b>Primorsko-goranska</b>	93,6 (92,9)	92,2 (91,6)	96,1 (97,6)	30,4 (47,9)
<b>Sisačko-moslavačka</b>	96,4 (97,8)	97,1 (95,6)	96,7 (95,8)	52,2 (44,9)
<b>Splitsko-dalmatinska</b>	87,1† (91,4)	77,8† (86,8)†	92,1 (94,1)	34,0 (36,6)
<b>Šibensko-kninska</b>	98,2 (98,8)	97,2 (98,3)	95,1 (94,5)	90,7‡ (91,4)‡
<b>Varaždinska</b>	98,3 (99,2)	96,8 (98,9)	99,1 (98,3)	86,5 (84,6)
<b>Virovitičko-podravska</b>	97,9 (98,3)	98,6 (97,3)	99,3 (98,6)	62,8 (49,6)
<b>Vukovarsko-srijemska</b>	94,7 (95,4)	92,0 (93,9)	93,4 (93,4)	63,3 (58,7)
<b>Zadarska</b>	97,5 (98,6)	93,1 (97,7)	97,3 (96,4)	43,1 (50,1)
<b>Zagrebačka</b>	95,3 (95,6)	94,3 (92,3)	96,5 (97,6)	20,1 (45,2)
<b>HRVATSKA</b>	<b>95,0 (95,6)</b>	<b>92,0 (93,1)</b>	<b>95,8 (96,3)</b>	<b>41,6 (50,4)</b>

† Cijepljeni obuhvat manji od zakonski propisanog

‡ Cijepljeni obuhvat veći od zakonski propisanog

## **5 RASPRAVA**



Tetanus je teška bolest koja se može spriječiti jedino odgovarajućom imunizacijom jer se prebolijevanjem infekcije ne stječe imunitet. Nakon više od 50 godina od uvođenja obvezne imunizacije u Hrvatskoj se još uvijek prijavljuju sporadična oboljenja od tetanusa, i to samo u osoba starije životne dobi.

Istraživanjem je potvrđeno smanjenje incidencije tetanusa u RH već u prvim godinama nakon uvođenja obvezne imunizacije 1955. godine. Usporedbom se petogodišnjeg razdoblja prije i nakon uvođenja cjepiva uočava redukcija incidencije tetanusa od 50 %. Ako se usporedi s prethodnim petogodišnjem razdobljem (od 2010. do 2014. godine), redukcija je incidencije 99 %. Jasno je da je do smanjenja broja oboljelih od tetanusa došlo prvenstveno zbog uvođenja obvezne imunizacije. No, bolja obrada rane i unaprjeđenje porođajne skrbi također su doprinijeli smanjenju oboljelih od tetanusa. Pascual i suradnici izvješćuju o postupnom smanjenju incidencije tetanusa u SAD-u od 1940. kada je uvedena obvezna imunizacija. Uspoređujući razdoblje 1998.-2000. s 1947. godinom, prosječna godišnja incidencija je smanjena 96 % (42).

Tijekom razdoblja 1995.-2014. u RH je prijavljeno 150 oboljelih od tetanusa, od toga 19 umrlih, što čini prosječno osam oboljelih i jednog umrlog na godinu. Godišnja je incidencija tetanusa smanjena s 3,80/1 000 000 stanovnika u 1995. na 0,23/1 000 000 u 2014. godini dok je prosječna godišnja incidencija u tom razdoblju 1,68/1 000 000 stanovnika. U usporedbi s rezultatima koje su Filia i suradnici objavili za područje Italije očito je da je smanjenje incidencije tetanusa približno jednako u obje zemlje. U razdoblju od 2001. do 2010. godine prosječna je godišnja incidencija u Italiji bila 1/1 000 000 stanovnika (6). U Švedskoj se još od 1969. godišnje uočava manje od jednog oboljelog od tetanusa na milijun stanovnika (43). Istraživanja provedena u drugim zemljama nešto se razlikuju: Engleska, SAD i Kanada bilježe najmanju godišnju incidenciju na milijun stanovnika (44). Stopa se mortaliteta na milijun stanovnika u RH snizila s 0,68 u 2002. na 0,23 u 2012. godini dok je prosječni mortalitet u razdoblju 1995.-2014. bio 0,21/1 000 000 stanovnika.

Istraživanje je pokazalo da je letalitet od tetanusa u RH smanjen približno dva puta ako se usporedi razdoblje šezdesetih i devedesetih godina (31,77 % i 16,91 %). U posljednjih je deset godina zabilježen prosječni letalitet od 9,68 %. Inače, prosječni letalitet u promatranom razdoblju 1995.-2014. je 12,67 %.

Simonsen i suradnici navode da je letalitet u Danskoj tridesetih godina bio 38 % u usporedbi s letalitetom od 80 % na početku stoljeća. Šezdesetih godina letalitet je smanjen na 13-27 % (10). Prosječni godišnji letalitet u SAD-u u razdoblju 2001.-2008. je 13 % (11). Letalitet je od tetanusa u RH još uvijek visok unatoč prosječnom godišnjem smanjenju u razdoblju nakon uvođenja obvezne imunizacije. No, ipak ne odstupa znatnije od letaliteta u drugim razvijenim zemljama.

U ovom je istraživanju potvrđena veća zastupljenost tetanusa u žena starije životne dobi u promatranom razdoblju od 2005. do 2014. godine. Od ukupno 31 prijavljenog oboljelog, 28 je oboljelih bilo ženskog spola što čini 90,32 % svih prijavljenih. Također su svi oboljeli bili životne dobi od 60 i više godina. Za žene je manje vjerojatno da su služile u vojsci pa su propustile priliku za imunizaciju na početku služenja vojnog roka, ali i za obveznu imunizaciju ako su rođene prije 1953. godine. Stoga su starije žene pod većim rizikom za obolijevanje od tetanusa.

Istraživanjem razdoblja 2001.-2010. godine Filia i suradnici također su utvrdili da žene čine većinu oboljelih od tetanusa u Italiji (404/594; 68 %), jedino što postoje razlike u dobnoj strukturi oboljelih u odnosu na RH. Dok su u Hrvatskoj svi oboljeli u dobnoj skupini od 60 i više godina, u Italiji je 80,2 % prijava tetanusa zabilježeno u osoba starijih od 64 godine, 18,9 % oboljelih je uvršteno u dobnu skupinu 25-64 godine, tri su oboljela zabilježena u skupini 15-24 godine, a dvije su oboljele osobe bile mlađe od 14 godina. Međutim, i u skupini od 65 i više godina uočen je znatno veći udio žena nego muškaraca (87,7 % i 64,4 %,  $p < 0,0001$ ) (6).

Na temelju prikazanih rezultata može se zaključiti da su osobe u dobi ispod 60 godina nešto bolje zaštićene u Hrvatskoj što je posljedica dobro provedene imunizacije u toj populaciji. Upravo je zbog uvođenja obvezne imunizacije došlo do promjene u raspodjeli oboljelih s obzirom na dob i spol tako da se smanjila incidencija tetanusa u dječjoj dobi te u odraslih muškaraca, a povećala se učestalost tetanusa u žena starije životne dobi.

Osim za Italiju, istraživanja provedena za Francusku, Njemačku i Mađarsku, pokazala su jednake promjene u dobnoj i spolnoj strukturi oboljelih dok se u Turskoj i dalje bilježi visoki postotak neonatalnog tetanusa. U toj je zemlji 2001. godine od ukupno 56 oboljelih od tetanusa prijavljeno čak 32 (57 %) u neonatalnoj dobi (45,46).

Postupno povećanje incidencije tetanusa u starijim dobnim skupinama nije vezano samo za uvođenje obvezne imunizacije prije više od 50 godina. Istraživanja provedena u Australiji, SAD-u, Kanadi, Engleskoj i Walesu te u nekoliko europskih zemalja uočila su povezanost progresivnog smanjenja razine zaštitnih antitijela protiv tetanusa i starije životne dobi (44).

Bukovski-Simonovski i suradnici su ispitivanjem provedenim na stanovnicima Koprivničko-križevačke županije utvrdili da je utjecaj dobi na imunološki status manji nego se to pokazalo istraživanjima u drugim zemljama. Razlog tome ističu obvezu cijepljenja prilikom povređivanja, cijepljenje vojnih obveznika te cijepljenje prije operativnih zahvata (28).

Još je Bytchenko u svom radu iz 1966. opisao postojanje različitih područja koje je nazvao tetanogenim zonama odnosno žarištima. Time je dokazano da prirodna rasprostranjenost *C. tetani* nije jedinstvena te da ovisi o pojedinim okolišnim uvjetima. Topla i vlažna klima zajedno s plodnim tлом bogatim organskim tvarima pogoduje njegovom razvoju (45). Ta je činjenica potvrđena i ovim istraživanjem koje je pokazalo da većina oboljelih osoba iz razdoblja 2005.-2014. godine potječe iz ruralnih sredina s plodnim tлом i razvijenom poljoprivredom: 84 % prijavljenih osoba oboljelih od tetanusa je zabilježeno na području Kontinentalne Hrvatske. Od toga 58 % na području 4 županije, i to Bjelovarsko-bilogorske (5 oboljelih), Krapinsko-zagorske (4 oboljele osobe), Karlovačke i Koprivničko-križevačke (po 3 oboljele osobe).

U Splitsko-dalmatinskoj županiji su prijavljene 3 oboljele osobe što čini 10 % od ukupnog broja prijava tetanusa u tom razdoblju. Veći se broj oboljelih u priobalnom području u posljednjih 10 godina može povezati s relativno toplim i vlažnim klimatskim uvjetima, pogotovo tijekom ljetnih mjeseci u proteklih godinama. Ozljede su ljeti češće zbog radova u polju, pogotovo na nepokrivenim dijelovima tijela, a nerijetko nastaju i hodanjem bez obuće. Međutim, kako podatci o raspodjeli tetanusa po mjesecima nisu dobiveni, navedena se pretpostavka ne može potvrditi. Treba uzeti u obzir i relativno kratko razdoblje za koje su analizirani podatci o zemljopisnoj raspodjeli tetanusa.

Gasparini i suradnici su u svom radu iz 1990. godine utvrdili veću pojavnost tetanusa u sjevernim i središnjim dijelovima Italije u odnosu na područje južne Italije i otoka. To su objasnili nedovoljnim prijavljivanjem oboljelih od tetanusa na području juga Italije (47).

Usprkos nastojanju Svjetske zdravstvene organizacije da se tetanus eliminira, do danas taj cilj nije ostvaren bez obzira na dostupnost imunizacije i njezine učinkovite provedbe u većem dijelu svijeta. Budući da se cijepljeni obuhvat trećom dozom DTaP cjepiva smatra glavnim pokazateljem učinkovitosti provedbe imunizacijskog programa, u ispitivanju je procijepljenosti u RH naglasak dan upravo na primovakcinaciju DTaP cjepivom. Analiziranjem cijepljenosti obuhvata uočilo se da je zakonski propisani obuhvat od 90 % postignut 1995. godine. Do danas niže vrijednosti za primovakcinaciju DTaP cjepivom nisu zabilježene. Najveća je procijepljenost među djecom mlađom od 12 mjeseci bila u 2000. i 2010. godini te je iznosila 97 % dok je u prethodnoj godini zabilježen obuhvat od 95 %. Najmanji je obuhvat zabilježen u Splitsko-dalmatinskoj županiji (87,1 %), ali i taj je obuhvat iako ispod propisanog minimuma veći od globalnog koji je u 2013. iznosio 84 % (35).

U Engleskoj i Walesu pedesetih je godina uvedena imunizacija protiv tetanusa, a 1961. je postala dio nacionalnog programa obveznog cijepljenja. Od tada se cijepljeni obuhvat dvogodišnjaka održava na vrijednostima iznad 70 % dok je od 2001. godine cijepljeni obuhvat 95 % i veći što je i ciljna vrijednost koju je odredila Svjetska zdravstvena organizacija (48).

Filia i suradnici su opisali procijepljenost dvogodišnjaka u Italiji. Od kasnih devedesetih obuhvaćeno je više od 95 % dvogodišnjaka (96,4 % u 2010. godini) (6).

U RH je u 2001. godini prva revakcinacija DTaP cjepivom u dvogodišnjaka postigla obuhvat od 92 %, a do danas nije dosegla obuhvat od 95 % i više. Očito je da tako mala razlika u procijepljenosti u usporedbi s Engleskom i Italijom nema bitnog utjecaja na epidemiološku sliku bolesti. Vrijednosti obuhvata za prvu revakcinaciju DTaP cjepivom i dalje su održane iznad zakonski propisanog minimuma od 90 %. Revakcinacija Td cjepivom u RH još od 1993. godine bilježi visoku vrijednost obuhvata od 95 % uz polagani rast u narednim godinama.

Istraživanje je pokazalo da od uvođenja cjepiva protiv tetanusa u 2002. godini za sve osobe koje će u tekućoj navršiti 60 godina nije postignut minimalni cijepljeni obuhvat od 90 %. Procijepljenost je te populacije iz godine u godinu sve niža da bi u prethodnoj 2014. bila najniža ikad, 41,6 %. Cjepivo protiv tetanusa za 60-godišnjake je jedino cjepivo iz Programa obveznih cjepiva u RH za koje ni u jednoj godini nije postignut traženi cijepljeni obuhvat. Razlog slabom odazivu svakako je nesuradljivost te populacije. Slična se situacija uočava i u drugim zemljama.

U SAD-u se samo 50 % odraslih pridržava preporuka za cijepljenje protiv tetanusa, a suradljivost se smanjuje s dobi. Općenito je cijepni obuhvat među starijom populacijom nizak te se odnosi i na druga cjepiva, primjerice cijepljenje protiv gripe. U europskim je zemljama obuhvat starijih nešto bolji, ali su pronađene značajne razlike među pojedinim zemljama te između različitih cjepiva unutar jedne zemlje (21).

Kanitz i suradnici su u svom istraživanju iz 2011. pokazali da se cjepivo protiv tetanusa za odraslu populaciju preporučuje u 24 od ukupno 29 promatranih europskih zemalja. Međutim, podatci o cijepnom obuhvatu bili su dostupni samo za 6 zemalja. Najniži je obuhvat bio u Belgiji i Portugalu (61 %), a najviši u Bugarskoj (74 %) (49).

Iz prikazanih je podataka vidljivo da je stanje procijepljenosti 60-godišnjaka u Hrvatskoj poražavajuće ne samo u usporedbi s drugim cjepivima iz Programa obveznih cjepiva, već i u usporedbi s drugim zemljama. Zbog toga je nužno pronaći učinkovitu strategiju kojom bi se povećao cijepni obuhvat među 60-godišnjacima te je provesti što ranije. Mogućnosti su brojne, a jedna od njih svakako je dodatna edukacija obiteljskih liječnika i drugih zdravstvenih djelatnika o važnosti cijepljenja protiv tetanusa u starijoj populaciji. Promicanje cijepljenja protiv tetanusa putem različitih medija može utjecati na veliki broj starijih osoba te tako povećati njihovu suradljivost kao i pružanje mogućnosti cijepljenja prilikom redovitih kontrolnih pregleda. Gasparini i suradnici tako predlažu mogućnost primjene cjepiva protiv tetanusa zajedno s cjepivom protiv gripe, ali i u svim ostalim situacijama kada starije osobe zatraže medicinsku pomoć (47).

## **6 ZAKLJUČAK**

Uvođenje obvezne imunizacije 1955. dovelo je do postupnog pada morbiditeta, mortaliteta i letaliteta od tetanusa u RH tako da se u posljednjih deset godina bilježi prosječno troje oboljelih na godinu. Također se u tom razdoblju bilježi značajan pad letaliteta: od 31 oboljelog troje je umrlo pa je letalitet prosječno 9,68 %, a u sedam od tih deset godina nije bilo umrlih od tetanusa.

Potvrđena je veća pojavnost tetanusa u osoba ženskog spola starije životne dobi. Svi su oboljeli u razdoblju 2005.-2014. imali 60 i više godina, a odnos žena prema muškarcima je bio 9 : 1.

Tetanus se češće pojavljuje u ruralnim područjima sjevernog dijela Hrvatske. Najveći je broj oboljelih zabilježen na području Bjelovarsko-bilogorske i Krapinsko-zagorske županije (9/31; 29 %).

Procijepljenost se u RH posljednjih godina održava iznad propisanog cijepnog obuhvata od 90 % za gotovo sva cjepiva protiv tetanusa uvrštena u Program obveznih cijepljenja. Jedini problem predstavlja cijepljenje 60-godišnjaka gdje se iz godine u godinu bilježi smanjenje cijepnog obuhvata te je prošle 2014. godine bio najmanji ikad, 41,6 %. Samo je u jednoj županiji, Šibensko-kninskoj, postignut zakonski propisan obuhvat. Među preostalim županijama u trima su zabilježeni poražavajući rezultati. U Istarskoj, Dubrovačko-neretvanskoj i Karlovačkoj županiji nije cijepljeno ni 15 % od predviđenog broja 60-godišnjaka. Jasno je da treba uložiti dodatne napore kako bi se povećala suradljivost te populacije i konačno postigao traženi cijepni obuhvat. Dok se ne postigne veća procijepljenost među 60-godišnjacima, neće se uočiti promjene, očekivane nakon uvođenja cjepiva u 2002. godini, u epidemiološkoj slici tetanusa.

## **7 LITERATURA**



1. Brook I. Current concepts in the management of *Clostridium tetani* infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6(3):327-36.
2. Malick IH, Winslet MC. A review of the epidemiology, pathogenesis and management of tetanus. *Int J Surg.* 2004;2(2):109-12.
3. Cook TM, Protheroe RT, Handel JM. Tetanus: a review of the literature. *Br J Anaesth.* 2001;87(3):477-87.
4. Brüggemann H, Brzuszkiewicz E, Chapeton-Montes D, Plourde L, Speck D, Popoff MR. Genomics of *Clostridium tetani*. *Res Microbiol.* 2015 May;166(4):326-31.
5. Ernst ME, Klepser ME, Fouts M, Marangos MN. Tetanus: pathophysiology and management. *Ann Pharmacother.* 1997;31:1507-13.
6. Filia A, Bella A, von Hunolstein C, Pinto A, Alfarone G, Declich S, et al. Tetanus in Italy 2001-2010: a continuing threat in older adults. *Vaccine.* 2014;32(6):639-44.
7. Rhee P, Nunley MK, Demetriades D, Velmahos G, Doucet JJ. Tetanus and trauma: a review and recommendations. *J Trauma.* 2005;58:1082-8.
8. Turner TB, Velasco-Joven EA, Prudovsky S. Studies on the prophylaxis and treatment of tetanus. II. Studies pertaining to treatment. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1958;102(2):71-84.
9. Popoff MR. Ecology of neurotoxicogenic strains of clostridia. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1995;195:1-29.
10. Simonsen O, Bloch AV, Heron I. Epidemiology of tetanus in Denmark 1920-1982. *Scand J Infect Dis.* 1987;19:437-44.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tetanus. In: Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, editors. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases.* 12th ed. Washington DC: Public Health Foundation; 2012.p.291-300.
12. Hatheway CL. Toxigenic clostridia. *Clin Microbiol Rev.* 1990 Jan;3(1):66-98.
13. Kalenić S, et al. Anaerobne bakterije. Uvod. Anaerobni gram-pozitivni sporogeni štapići (klostridiji). In: Kalenić S, editor. *Medicinska mikrobiologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2013.p.252-62.
14. Thwaites CL, Beeching NJ, Newton CR. Maternal and neonatal tetanus. *Lancet.* 2015;385:362-70.
15. Topinková E, Marešová V. Tetanus and Pertussis vaccines: their usefulness in the aging population. *Aging Clin Exp Res.* 2009;21:229-35.
16. Bolte ER. Autism and *Clostridium tetani*. *Med Hypotheses.* 1998;51:122-44.

17. Srigley JA, Haider S, Johnstone J. A lethal case of generalized tetanus. *CMAJ*. 2011 Jun;183(9):1045-8.
18. Gibson K, Bonaventure Uwineza J, Kiviri W, Parlow J. Tetanus in developing countries: a case series and review. *Can J Anesth*. 2009;56:307-15.
19. Wright DK, Lalloo UG, Nayiger S, Govender P. Autonomic nervous system dysfunction in severe tetanus: current perspectives. *Crit Care Med*. 1989;17:371-4.
20. Blencowe H, Lawn J, Vandelaer J, Roper M, Cousens S. Tetanus toxoid immunization to reduce mortality from neonatal tetanus. *Int J Epidemiol*. 2010 Apr;39:102-9.
21. Black RE, Huber BH, Curlin GT. Reduction of neonatal tetanus by mass immunization of non-pregnant women: duration of protection provided by one or two doses of aluminium-adsorbed tetanus toxoid. *Bull World Health Organ*. 1980;58(6):927-30.
22. Hsu SS, Groleau G. Tetanus in the emergency department: a current review. *J Emerg Med*. 2001 May;20(4):357-65.
23. Wasillak SGF, Kretsinger K. Tetanus. In: Brachman PS, Abrutyn E, editors. *Bacterial infections of humans: epidemiology and control*. 4th ed. New York: Springer; 2009.p.813-32.
24. Rodrigo C, Fernando D, Rajapakse S. Pharmacological management of tetanus: an evidence-based review. *Crit Care*. 2014;18(2):217. doi: 10.1186/cc13797.
25. Reid PM, Brown D, Coni N, Sama A, Waters M. Tetanus immunisation in the elderly population. *J Accid Emerg Med*. 1996;13:184-5.
26. World Health Organization (WHO). Tetanus vaccine. *Wkly Epidemiol Record*. 2006;81(20):198-208.
27. Yen LM, Dao LM, Day NP, Waller DJ, Bethell DB, Son LH, et al. Role of quinine in the high mortality of intramuscular injection tetanus. *Lancet*. 1994 Sep;344:786-7.
28. Bukovski-Simonovski S, Jeren T, Baršić B, Vitale B, Beus I. Procjena zaštićenosti protiv tetanusa osoba srednje i starije dobi određivanjem titra specifičnih protutijela. *Infektol Glasn*. 2007;27(4):161-70.
29. Wuthisuthimethawee P, Lindquist SJ, Sandler N, Clavisi O, Korin S, Watters D, et al. Wound management in disaster settings. *World J Surg*. 2015 Apr;39(4):842-53. doi: 10.1007/s00268-014-2663-3.
30. Pravilnik o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti te osobama koje se podvrgavaju toj obvezi. NN 103/13.

31. Donken R, van der Maas N, Swaan C, Wiersma T, te Wierik M, Hahné S, et al. The use of tetanus post-exposure prophylaxis guidelines by general practitioners and emergency departments in Netherlands: a cross-sectional questionnaire study. *BMC Fam Pract.* 2014;15:112. doi: 10.1186/1471-2296-15-112.
32. Skudder PA, McCarroll JR. Current status of tetanus control: Importance of human tetanus-immune globulin. *JAMA.* 1964 May;188(7):105-7.
33. Smith JWG, Laurence DR, Evans DG. Prevention of tetanus in the wounded. *BMJ.* 1975;3:453-5.
34. Mark A, Carlsson RM, Granstorm M. Subcutaneous versus intramuscular injection for booster DT vaccination in adolescents. *Vaccine.* 1999;17:2067-72.
35. Harris JB, Gacic-Dobo M, Eggers R, Brown DW, Sodha SV. Global routine vaccination coverage, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(46):1555-8.
36. Burton A, Monasch R, Lautenbach B, Gacic-Dabo M, Neill M, Karimov R, et al. WHO and UNICEF estimates of national infant immunization coverage: methods and processes. *Bull World Health Organ.* 2009;87:535-41.
37. Tešović G. Aktivna imunizacija u Hrvatskoj – Što i kako mijenjati?. *Paediatr Croat.* 2005;49(Supl 1):179-83.
38. Haverkate M, D'Ancona F, Giambi C, Johansen K, Lopalco PL, Cozza V, et al. Mandatory and recommended vaccination in the EU, Iceland and Norway: results of the VENICE 2010 survey on the ways of implementing national vaccination programmes. *Euro Surveill.* 2012;17(22). pii: 20183.
39. Esposito S, Durando P, Bosis S, Ansaldi F, Tagliabue C, Icardi G, et al. Vaccine-preventable diseases: From paediatric to adult targets. *Eur J Intern Med.* 2014;25(3):203-12.
40. Kaić B, Erceg M, Pem-Novosel I, Kurečić Filipović S, Petrović G, Višekruna Vučina V, et al. Nuspojave cijepljenja u Hrvatskoj u 2013. godini. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2014. Available from: <http://hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/nuspojave-2013zlvvv-bk.pdf>. Accessed: April 22, 2015.
41. Državni zavod za statistiku. Nacionalna klasifikacija prostornih jedinica za statistiku 2012. (NKPJS 2012.). NN 96/12.
42. Pascual FB, McGinley EL, Zanardi LR, Cortese MM, Murphy TV. Tetanus surveillance --- United States, 1998-2000. *MMWR Surveill Summ.* 2003 Jun;52:1-8.

43. Christenson B, Böttiger M. Epidemiology and immunity to tetanus in Sweden. *Scand J Infect Dis.* 1987;19:429-35.
44. Quinn HE, McIntyre PB. Tetanus in the elderly – An important preventable disease in Australia. *Vaccine.* 2007;25:1304-9.
45. Bytchenko B. Geographical distribution of tetanus in the world, 1951-1960. A review of the problem. *Bull World Health Organ.* 1966;34:71-104.
46. Dundar V, Yumuk Z, Ozturk-Dundar D, Erdoğan S, Gacar G. Prevalence of tetanus immunity in the Kocaeli region, Turkey. *Jpn J Infect Dis.* 2005;58:279-82.
47. Gasparini R, Montomoli E, Massafra S, Gioscia C, Fragapane E, Bonnal C, et al. Tetanus epidemiology in Europe and in Italy: a review. *J Prev Med Hyg.* 1990;40:77-82.
48. Rushdy AA, White JM, Ramsay ME, Crowcroft NS. Tetanus in England and Wales 1984-2000. *Epidemiol Infect.* 2003;130:71-7.
49. Kanitz EE, Wu LA, Giambi C, Strikas RA, Levy-Bruhl D, Stefanoff P, et al. Variation in adult vaccination policies across Europe: an overview from VENICE network on vaccine recommendations, funding and coverage. *Vaccine.* 2012;30(35):5222-8.

## **8 SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj je istraživanja utvrditi epidemiološke karakteristike tetanusa prije i nakon uvođenja obvezne imunizacije te ispitati procijepljenost protiv tetanusa u RH.

**Metode:** Retrospektivnim su istraživanjem obrađeni podatci o broju oboljelih i umrlih od tetanusa u razdoblju 1946.-2014. u Republici Hrvatskoj. Također su analizirani podatci o dobi, spolu i mjestu stanovanja oboljelih. Procijepljenost protiv tetanusa je ispitana po županijama te za cijelu Hrvatsku.

**Rezultati:** Istraživanjem je potvrđeno smanjenje morbiditeta, mortaliteta i letaliteta od tetanusa nakon uvođenja obvezne imunizacije. Posljednjih je dvadeset godina prosječna stopa morbiditeta 1,68/1 000 000 stanovnika. Prosječna je stopa mortaliteta na milijun stanovnika snižena s 0,68 u 2002. na 0,23 u 2012. godini. U razdoblju 2005.-2014. utvrđena je veća pojavnost tetanusa u osoba ženskog spola (28/31; 90,32 %). Svi su oboljeli bili u skupini od 60 i više godina. Zemljopisna je raspodjela oboljelih od tetanusa pokazala veću pojavnost tetanusa u Kontinentalnoj Hrvatskoj (26/31; 84 %): najveći je broj prijave registriran u Bjelovarsko-bilogorskoj (5) i Krapinsko-zagorskoj (4) županiji. Od sredine je devedesetih godina postignut zakonski propisan cijeplni obuhvat od 90 % za gotovo sva cjeviva protiv tetanusa. Međutim, još od uvođenja obvezne imunizacije protiv tetanusa za 60-godišnjake u 2002. godini, nije postignut minimalni obuhvat u toj populaciji. Procijepljenost je svake godine sve niža: najniži je obuhvat zabilježen 2014. godine, 41,6 %. U posljednje je dvije godine samo u Šibensko-kninskoj županiji ostvaren traženi cijeplni obuhvat među 60-godišnjacima.

**Zaključak:** Posljednjih se godina u RH bilježe samo sporadična oboljenja od tetanusa, većinom u žena starije životne dobi. U odnosu na dob i spol nema bitnijih odstupanja s obzirom na podatke iz literature za druge razvijene zemlje. Očekivano, većina oboljelih osoba potječe iz ruralnih područja kontinentalnog dijela Hrvatske. Procijepljenost protiv tetanusa je zadovoljavajuća u svim županijama te u svim dobnim skupinama, osim među 60-godišnjacima. U toj populaciji još od uvođenja cjeviva nije postignut propisani cijeplni obuhvat te je svake godine sve niži. Stoga je nužno što prije provesti javnozdravstvenu intervenciju.

## **9 SUMMARY**

**Aim:** To determine the epidemiological characteristics of tetanus before and after the introduction of mandatory immunization and to examine the vaccination coverage for tetanus in Croatia.

**Methods:** The retrospective study was taken and the data on the number of patients and deaths from tetanus in the period of 1946-2014 in Croatia were analyzed. The data considering age, gender and geographical location of disease occurrence were also analyzed. The vaccination coverage for tetanus was tested per counties and in total for the whole country.

**Results:** The study confirmed the reduction of morbidity, mortality and lethality from tetanus after the introduction of mandatory immunization. In the last twenty years the average morbidity rate was 1,68/1 000 000 population. The average mortality rate per million population decreased from 0,68 in 2002 to 0,23 in 2012. In the period of 2005-2014, a higher incidence of tetanus was observed in female patients (28/31; 90,32 %). All patients were in the age group of 60 and above. The distribution of patients according to the geographical location showed higher incidence of tetanus in continental Croatia (26/31; 84 %), with the highest number of reported cases in Bjelovarsko-bilogorska (5) and Krapinsko-zagorska (4) counties. Vaccination coverage above the prescribed minimum of 90 % was achieved for tetanus vaccines in the mid-nineties. However, the vaccination of 60-year-olds hasn't achieved the projected coverage since the introduction of mandatory immunization in 2002. Each year the vaccination coverage among this population is decreasing, in 2014 it was at 41,6 %, while only Šibensko-kninska county has registered the prescribed vaccination coverage in the last two years.

**Conclusion:** In Croatia over the last few years only sporadic cases of tetanus were reported, mostly in elderly women. No significant deviations in relation to age and sex were found regarding the data from the literature for other developed countries. As expected most of the cases were reported in the rural areas of continental Croatia. The vaccination coverage for tetanus is satisfactory across all counties and in all age groups, except among 60-year-olds. Since the introduction of the vaccine for this population, the expected vaccination coverage has not yet been reached and it is decreasing every year. It is therefore necessary to implement a public health intervention as soon as possible.



## **10 ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNİ PODATCI**

Ime i prezime: Martina Milat

Adresa: Velebitska 123, 21 000 Split

Mobitel: 091 165 6525

E-mail: martina.milat@gmail.com

Datum i mjesto rođenja: 12.4.1990., Split, Hrvatska

## **OBRAZOVANJE**

2009.-2015. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Smjer: Medicina

2005.-2009. V. gimnazija „Vladimir Nazor“, Split

1997.-2005. Osnovna škola „Split 3“, Split

## **NAGRADE I PRIZNANJA**

Rektorova nagrada za akademsku godinu 2012./2013.

Dekanova nagrada za akademsku godinu 2011./2012.

Nagrada Splitsko-dalmatinske županije za prosjek ocjena 5,0 u akademskoj godini 2011./2012.

Stipendija Sveučilišta u Splitu i Nacionalne zaklade za potporu učeničkom i studentskom standardu tijekom cijelog studija

## **OSOBNİ VJEŠTINE I KOMPETENCIJE**

Strani jezici: engleski - aktivno

talijanski - aktivno

njemački - pasivno

Rad na računalu: MS Office (Word, Excel, OneNote, PowerPoint, Outlook)

Adobe Photoshop

Windows OS, Mac OS, Linux

osnove HTML-a

Vozačka dozvola: B kategorija